FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

4

RENFORCEMENT PAR LES GANGLIOPLÉGIQUES DE L'ACTIVITÉ ANESTHÉSIQUE CORNÉENNE DE QUELQUES ANALGÉSIQUES LOCAUX

THÈSE

présentée et publiquement soutenue devant la
FACULTÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE
le 19 juillet 1956

par

Gisèle RIBOLLET

Née le 29 Juin 1931, à Menton

Préparatrice à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Pour obtenir le grade de DOCTEUR EN PHARMACIE

Examinateurs de la Thèse
MM. F. MERCIER, Président
J. MERCIER
PELISSIER
GREBUS

IMPRIMERIE UNIVERSELLE
3, Rue Niepce - Nice
1956

PERSONNEL ENSEIGNANT

Doyen : G. MORIN — Assesseur : J. DELPHAUT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, OLMER, RIMATTEI, ROCHE, MONGES.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie Pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie Médicale	DERRIEN
Chimie Analytique et Hydrologie	ARNOUX
Chimie	DUMAZERT
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédique	SALMON
Clinique Chirurgicale Thérapeutique et Chirurgie expérim.	DE VERNEJOUL
Clinique Dermato-syphiligraphique	CHARPY
Clinique Exotique	BLANC
Clinique des Maladies du Système Nerveux	POURSINES
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique Médicale	POINSO
Clinique Médicale Thérapeutique	J. OLMER
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la Nutrit.	RECORDIER
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique Obstétricale et Gynécologique	CHOSSON
Clinique Ophtalmologique	JAYLE
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine Sociale	SAUTET
Matière Médicale	BALANSARD
Médecnne Légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie Interne	AUDIER
Pathologie Chirurgicale	N...
Pharmacologie	F. MERCIER
Pharmacie Chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie Galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique Médicale	DUBOULOZ
Stomatologie	MARONNEAUD
Thérapeutique	PIERI
Professeur sans chaire	ROUX
Professeur sans chaire	DONNET

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

MM. Pierre BERNARD
BOURRET
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
MOURGUE
PASTOR
PAYAN
TAMALET

*

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. APPAIX
René BERNARD
CHARPIN
CHAUVIN
CREMIEUX
DEVIN
GRANJON
LAVAL
METRAS
H. MONGES
MOUREN
OLLIVIER
ORSINI
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD
SERMENT

*

AGRÉGÉS LIBRES

MM. BERTHIER
DOR
FIGARELLA
HENRY
IMBERT
LAMY
LENA
VAGUE

*

CHARGÉ DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFÉRENCES

Histologie ..... M. STAHL

A Monsieur le PROFESSEUR
F. MERCIER
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous recevoir dans son laboratoire et s'occuper de notre travail, avec une patience inlassable, jour après jour, il a su nous aider de ses conseils judicieux et de son expérience, que cet humble travail, sur un sujet qui l'intéresse, soit le témoignage de notre reconnaissance et de nos remerciements.

A Monsieur le PROFESSEUR AGREGE
J. MERCIER

Qui a bien voulu nous aider et nous conseiller pendant deux ans. Nous lui offrons cette thèse pour le remercier et lui témoigner notre gratitude.

A NOTRE JURY DE THESE

A Monsieur le PROFESSEUR
PELISSIER

Qu'il soit remercié de bien vouloir faire partie de notre jury et de son indulgence au cours de nos années d'étude.

A Monsieur le PROFESSEUR AGREGE
C. GREBUS

Nous lui dédions cette thèse pour le remercier de la bienveillance qu'il nous a toujours témoigné pendant nos années d'étude et pour ses bons conseils.

A MES PARENTS

Ils m'ont aidé et soutenu jusqu'à ce jour, que ce travail, bien humble, soit le témoignage de ma profonde reconnaissance et de ma très vive affection.

A LA MEMOIRE DE MON BEAU-PERE

Que sa vie d'abnégation soit toujours pour nous, l'exemple à suivre.

A MON MARI

Qui nous a précédé dans la carrière pharmaceutique et sans lequel cette thèse n'aurait jamais été possible.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547010_0008

A MES BEAUX-FRERES

A LA MEMOIRE DE MES BELLES-SŒURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

La définition la plus satisfaisante de l'anesthésie locale nous est donnée par Quevauviller, qui la décrit ainsi : « C'est un processus périphérique, réversible, se traduisant par l'insensibilisation temporaire de toute une région, plus ou moins étendue du corps.

« On peut l'obtenir à l'aide de produits dits « anesthésiques locaux » qui, placés au contact des fibres nerveuses ou de leurs terminaisons, sont susceptibles, après un temps qui varie suivant leur nature et leur concentration, d'en suspendre transitoirement le fonctionnement.

« Il en résulte une disparition de la conductibilité, qui se traduit pour les libres centripètes par une anesthésie du lieu ou de la région qu'innervent ces fibres.

« L'anesthésie est purement locale, si la substance est appliquée au niveau des fibres nerveuses, mais elle peut être régionale, si l'application a lieu sur un tronc nerveux ou sur un segment de la moelle épinière. »

Les anesthésiques locaux étant ainsi définis, il nous faut maintenant les différencier des anesthésiques généraux, ceux-ci suppriment toute sensibilité consciente pour amener le sujet à un état d'hypnose, d'où est abolie toute sensation douloureuse et même toute perception extérieure.

Il faut encore les différencier des analgésiques qui agissent sur les voies de perception et de conduction encéphaliques de la douleur après pénétration dans la circulation générale.

Voyons maintenant les différents types d'anesthésie locale, pouvant être obtenus :

Si l'anesthésie cherche à atteindre les éléments nerveux au

niveau de leurs terminaisons, on obtient une *anesthésie de surface.*

Si, au contraire, elle atteint les fibres le long de leur trajet on obtient une *anesthésie de conduction, c'est l'anesthésie d'infiltration.*

Mais si l'action de la solution anesthésique porte au niveau des plexus ou des gros troncs nerveux, pour suspendre la sensation douloureuse de toute une région, c'est *l'anesthésie régionale.*

On peut couper la conduction, au niveau d'émergence des racines médullaires postérieures, en introduisant la solution, tantôt dans le sac épidural et l'on obtient ainsi *l'anesthésie épidurale*, et tantôt, dans l'espace extradural, ce qui donne *l'anesthésie tronculaire* ou *extra-durale*, soit encore dans les espaces sous-arachnoïdiens, à la place du liquide céphalo-rachidien et l'on obtient *l'anesthésie rachidienne* ou *rachi-anesthésie ;* on insensibilise, alors, des régions assez importantes de l'organisme.

Comme il était facile de le prévoir, l'usage de plus en plus étendu des anesthésiques locaux n'allait pas tarder à présenter de nombreux inconvénients.

Outre l'action stupéfiante de la cocaïne qui a très rapidement tenté les amateurs de paradis artificiels, on a signalé de nombreux accidents, qui sont dûs à l'extrême sensibilité du cerveau humain à ces drogues :

Ces accidents parfois foudroyants, s'observent en O.R.L., en odontologie et en rachi-anesthésie, c'est-à-dire dans tous les cas où la résorption du produit est extrêmement rapide, ou quand l'anesthésie intéresse des zones réfléxogènes, qui déclanchent des réactions indésirables du système nerveux autonome, principalement du parasympathique, pouvant aller jusqu'à l'arrêt cardiaque.

Bien que tous les anesthésiques locaux ne présentent pas tous les mêmes inconvénients, on assiste souvent, surtout chez les dystoniques neuro-végétatifs, les anxieux, les hyperthyroïdiens, les asthmatiques et les eczémateux, à des crises épileptiformes qui dénotent une excitation du système nerveux central, on assiste parfois, même à l'arrêt respiratoire par dépression bulbo-médullaire.

D'autres inconvénients se sont encore présentés, par exemple avec les para-amino-benzoates d'amino-alcools qui, par hydrolyse, libèrent dans les tissus de l'acide para-amino-benzoïque, qui est un facteur de croissance pour les microbes, si bien qu'ils favorisent le développement de ceux-ci et que de plus, ils sont antisulfamides.

Depuis quelque temps, on devient de plus en plus exigeant, quant aux qualités que l'on demande à l'anesthésique local idéal, voici résumées en dix points, les qualités requises, exprimées par Quevauviller : (12)

1. Avoir une action réversible, temporaire et sans laisser de traces ;

2. Etre d'une grande solubilité dans l'eau et d'une stabilité en solution aqueuse permettant une facile stérilisation ;

3. Etre d'une faible toxicité et surtout non stupéfiant ;

4. Ne pas être irritant pour les muqueuses et pour les autres tissus ;

5. Avoir comme la cocaïne une action vaso-constrictrice ou être au moins compatible avec les vaso-constricteurs ;

6. Ne présenter aucune agressivité pour les éléments nerveux, qu'il ne doit pas altérer de façon permanente ;

7. De préférence ne pas être anti-sulfamide et ne pas favoriser la multiplication microbienne ;

8. Ne pas provoquer de réactions allergiques cutanées ou autres dues à des sensibilisations de groupe, notamment des groupes aminés en para ;

9. Ne pas précipiter avec des sels de métaux lourds et en général ne pas précipiter avec les métaux, avec les substances douloureuses à l'injection et avec les antibiotiques ;

10. Etre d'accès industriel facile permettant un prix de revient abordable. »

Il faut donc trouver un anesthésique local plus actif que les autres, mais qui, en plus, ne présente aucun des inconvénients cités ci-dessus.

Comme jusqu'à maintenant aucun des anesthésiques locaux connus, ne répond à toutes ces exigences, les chimistes continuent à proposer au pharmacologue des substances dont celui-ci recherche la tolérance locale, la toxicité générale et l'activité comparée vis-à-vis de substances types. On déterminera, par exemple, la toxicité aiguë par comparaison, avec la chlorhydrate de procaïne, par injection veineuse chez le cobaye anesthésié à l'uréthane, selon la méthode de Lens, pour mesurer la toxicité des glucosides cardiotoniques.

Ceci renseigne sur la rapidité d'élimination ou de destruction des produits étudiés.

Par ailleurs, on détermine la D L 50 ou dose léthale, 50 % sur un lot de souris.

Le pharmacologue cherche encore si le produit étudié provoque de l'assuétude et la toxicité chronique ainsi que des modifications pondérales ou hématologues.

Il y a plusieurs méthodes de comparaison du pouvoir anesthésique, elles sont très nombreuses, on peut les différencier en :

— méthodes qui testent l'activité anesthésique de surface ou d'infiltration ;

— méthodes qui évaluent le pouvoir anesthésique de conduction.

Pour l'anesthésie de surface ou d'infiltration, on utilise surtout dans les pays latins, les méthodes codifiées par Régnier (13), elles apprécies la profondeur de l'anesthésie par le nombre de sommations exercées sur la cornée ou la paupière d'un lapin, à l'aide d'un crin pour provoquer le réflexe oculo-palpébral.

Voici la technique de cette méthode :

Alors qu'un œil normal réagit à la première excitation mécanique faite à l'aide d'un crin fin, un œil anesthésié ne réagit plus à une excitation unique, mais si on continue ces excitations, on constate que pour certaines anesthésies, le réflexe se produit au bout d'un certain nombre d'excitations, pour d'autres anesthésies, au contraire, le nombre d'excitations serait si grand, qu'en pratique, la cornée peut être considérée comme inexcitable.

Mais le fait est là : en répétant plusieurs fois l'excitation au crin, il est possible de provoquer le réflexe, alors qu'une seule exctiation demeure inefficace, et il semble que le nombre d'excitations nécessaires pour provoquer le réflexe soit proportionnel à l'action anesthésique.

Ce fait se rattache sans doute au phénomène de « la sommation des excitations » qui rend possible, par le seul fait de la répétition d'une action légère, une action qu'une seule excitation est incapable de produire.

Si l'on applique sur la cornée une solution suffisamment concentrée, on obtient une bonne anesthésie de la cornée, on peut donc exciter la cornée un grand nombre de fois, sans qu'il y ait réponse et fermeture des paupières, on a là une anesthésie complète.

Si l'on applique sur la cornée une solution anesthésique insuffisamment concentrée, on obtient une mauvaise anesthésie de la cornée, une anesthésie incomplète, il est alors possible, bien qu'une action unique soit toujours inefficace, de provoquer la fermeture des paupières en multipliant les excitations sans atteindre la centième. On peut donc, par cette méthode, analyser une anesthésie toute entière, sa phase de début, sa période d'état et sa phase de déclin.

1° *Vérification du réflexe normal* : A la minute 0 : Vérification qu'une seule excitation au crin provoque la fermeture complète de la paupière. A la minute 4, même vérification.

2° *Anesthésie de l'œil* : les lapins sont dans des boîtes spéciales, ne laissant dépasser que la tête, les pattes et le reste du corps étant emprisonné pour éviter les mouvements désordonnés de l'animal qui pourraient gêner l'opérateur, le lapin est maintenu couché, sa tête est inclinée et son œil ouvert de façon que le globe oculaire regarde vers le haut. A la minute 4 1 2 on instille dans le sac lacrymal de l'œil du lapin, une goutte de solution, on maintient

l'œil ouvert pendant une minute ; à la minute 5 1 2, on instille encore une goutte de la solution, on maintient encore l'œil ouvert pendant une minute, puis repos du lapin.

3° *Recherche de l'anesthésie :* A la minute 8, on commence les excitations sur la cornée, il faut opérer de façon régulière, avec un rythme de cent excitations environ à la minute, la centième excitation ayant été atteinte, sans qu'il y ait fermeture des paupières, on stoppe et on procède de la même façon aux minutes suivantes : 10, 12 1/2, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60.

4° *Expression de l'anesthésie :* Conventionnellement, quand la centième excitation est resté sans réponse, on compte 100.

Une anesthésie nulle se traduit par le chiffre 13.

A partir du chiffre 20, on peut considérer qu'il y a une anesthésie non douteuse, ce chiffre représente donc le seuil de l'anesthésie.

Une anesthésie complète se traduit par 1.300.

Les chiffres donnés par une même solution anesthésique ne sont pas toujours égaux, il existe plusieurs facteurs de variations, il faut donc faire un grand nombre d'expériences et en faire la moyenne. Les chiffres donnés par des solutions identiques sur les deux yeux d'un même lapin ou sur les yeux de deux lapins différents sont du même ordre de grandeur, quelquefois très semblables, mais quelquefois très divergents.

Il existe plusieurs facteurs de variations tenant à la façon dont l'expérience est conduite. L'anesthésique peut être placé sur la cornée de façon différente, selon que la goutte tombe sur le haut ou sur le bas de la cornée, sur le blanc ou sur les bords de l'œil, le lapin peut fermer l'œil ou étaler sa membrane.

Il faut frapper la cornée perpendiculairement et sans glisser, le glissement du crin paraît donner une excitation plus forte, il ne faut pas toucher les cils, car la fermeture de l'œil se produirait de suite, enfin chaque expérimentateur a sa façon personnelle de produire les excitations, il vaut donc mieux qu'une seule personne procède à l'essai comparé et complet d'un même anesthésique.

En outre, il existe des variations personnelles au lapin et à ses yeux, qui peuvent être plus ou moins grands, sa sensibilité peut être différente, il peut aussi absorber plus ou moins rapidement la solution anesthésique : la fatigue du lapin joue de même un très grand rôle, il ne faut pas effectuer plus de deux expériences sur le même œil, au cours d'une même journée. Il faut encore, en dernier point, considérer l'accoutumance possible des lapins à un même produit.

Les quatre lapins reçoivent d'abord l'anesthésique de référence, puis sont laissés au repos ; le lendemain, on recommence avec le produit à étudier et on fait la somme des stimuli nécessaires pour provoquer le réflexe oculo-palpébral, pendant une heure, puis on compare, avec l'anesthésique de référence qui est généralement le chlorydrate de cocaïne.

Si la solution inconnue est plus active que l'étalon, on recommence quatre essais avec une concentration plus forte de celui-ci,

si c'est le contraire, avec une concentration plus faible, finalement le produit inconnu est encadré par deux solutions d'étalon, un calcul simple proposé par Valette, permet de connaître la valeur du produit inconnu par rapport à l'étalon.

Maintenant que nous avons résumé la méthode de Régnier, dans ses grandes lignes, essayons d'étudier le mécanisme de l'anesthésie cornéenne, pour cela, rappelons l'histologie de la cornée : chez l'homme, la cornée est formée de cinq couches qui sont successivement d'avant en arrière :

1° Un épithélium postérieur qui protège la cornée contre l'invasion de l'humeur aqueuse sous-jacente.

2° Une membrane postérieure réfringeante et transparente.

3° Le tissu cornéen proprement dit, ce tissu est formé de plusieurs lames étroitement serrées les unes sur les autres, elles sont constituées par des faisceaux conjonctifs qui sont entremêlés entre eux.

4° Une membrane antérieure appelée membrane de Bowman.

5° L'épithélium antérieur : cet épithélium est formé de cinq ou six assises cellulaires.

La cornée est baignée en permanence par le liquide lacrymal. On s'est, du reste, demandé si ce débit lacrymal diluait la solution anesthésique ou empêchait sa résorption, les expériences ont montré que les larmes du lapin constituaient un phénomène très accessoire, puisque certains auteurs ont essayé d'injecter de la pilocarpine au lapin — qui, comme on le sait, provoque une hypersécrétion lacrymale — avant l'anesthésie, les résultats ne paraissent pas avoir été modifiés.

L'innervation de la cornée se fait :

— par les nerfs des couches postérieures ou nerfs de Kollikor, qui cheminent à travers les différents épithéliums de la cornée et se terminent dans les interstices qui sont entre les lames ;

— par les nerfs sensitifs de la cornée qui forment de gros plexus aux différents points de rencontre des faisceaux.

Etant données la constitution histologique et l'innervation de la cornée, nous voyons qu'une solution anesthésique va d'abord subir une dilution par le liquide lacrymal, puis pénétrer dans l'épithélium cornéen et diffuser dans le liquide des espaces intercellulaires ; en même temps, la solution anesthésique va entrer en contact avec les terminaisons nerveuses.

Il y a plusieurs hypothèses pour expliquer l'anesthésie de la cornée, puisque dans une note publiée en 1918, Sollmann nous dit : « l'anesthésie de l'œil comporte non seulement l'action sur les éléments nerveux, mais aussi les facteurs de pénétration à travers les membranes de la muqueuse ».

Cependant, certains auteurs prétendent qu'il n'y a aucune relation entre la pénétration et l'anesthésie, ils s'appuyent sur le fait que la Nupercaïne est beaucoup moins pénétrante que la Procaïne

et que pourtant son action anesthésique est beaucoup plus forte.

Girard et Morex insistent sur « la perméabilité ionique élective des membranes animales ».

Nous verrons plus loin, à propos de l'inhibition de l'anesthésie cornéenne par l'action du glucose, que le mécanisme de pénétration cellulaire n'est pas tout à fait élucidé.

Maintenant que nous avons rappelé les principes de la méthode de Régnier et le mécanisme supposé de la pénétration de la solution anesthésique, voyons les facteurs étrangers à la technique, qui, cependant, peuvent intervenir pour modifier l'anesthésie. Le but de notre travail étant, évidemment, de trouver des substances capables de l'augmenter, mais avant d'arriver à cette potentialisation, dont la technique est due aux professeurs F. et J. Mercier, voyons les substances et les conditions qui sont capables de contrecarrer ou de diminuer l'anesthésie.

I. —

Etudions d'abord l'influence de la température :

Au mois de juillet dernier, continuant les expériences, commencées en vue de ce travail, nous fûmes très étonnés de constater que les résultats de nos expériences montraient une diminution de l'anesthésie de la cornée, voire même une disparition presque totale, surpris par environ six résultats sans concordance avec les résultats normaux, on prépara des solutions fraîches ; on utilisa de nouveaux animaux d'expérience, pensant que les animaux habituels pouvaient être fatigués d'avoir servi pendant trop longtemps, mais les nouveaux résultats ne semblèrent pas meilleurs.

Les lapins furent alors testés à la cocaïne, qui, peu de temps auparavant, avait donné une anesthésie assez forte, nous ne pûmes que constater une diminution très nette de celle-ci ; dès lors, notre conclusion fut que la température ambiante avait une influence certaine sur l'anesthésie de la cornée et qu'une forte chaleur amenait une diminution très nette de celle-ci.

Des recherches bibliographiques sur cette question nous ont montré que dans une note sur l'influence de la température ambiante sur l'anesthésie de la cornée du lapin par le chlorhydrate de procaïne, les professeurs Charonnat et Lechat, relatant des expériences faites en juillet 1951, indiquent qu'ils ont constaté entre 22° et 30°, une baisse profonde du pouvoir anesthésique.

Voici leurs résultats avec le chlorhydrate de procaïne à 3 % :

A 6° : 55 et 40 excitations.

A 14° : 178 et 131.

A 36° : 36 et 61.

Du reste, Régnier avait vu le rôle très net de la température sur l'anesthésie, puisqu'il disait dans un mémoire de 1923 : « La température agit certainement sur l'anesthésie de l'œil et il faut, pendant les grands froids, réchauffer les lapins, pendant une heure et demie avant de les utiliser ».

Il conseille, d'autre part, de faire l'expérience en plaçant sur la cornée, la goutte de solution anesthésique, préalablement chauffée au bain-marie à 40°.

Par contre, un auteur italien, Salis (15) qui a, comme nous, expérimenté sur la cornée du lapin, conclut que la procaïne, aussi bien en solution alcaline, qu'en solution acide, est inactive quand le liquide est appliqué entre 40° et 50°. Charonnat et Lechat ont tenté d'expliquer ces variations en envisageant trois facteurs :

1° La température interne de l'animal : mais les variations au cours de la même journée sur un même animal, sont finalement minimes.

2° La température de la solution : le principe de Régnier de porter la solution à 40° a été généralement abandonné.

3° La température externe : il est évident que le principal effet de la température ambiante doit résider dans les modifications de l'état du système nerveux.

II. —

Influence inhibitrice du glucose sur l'anesthésie cornéenne :

Quand on dissout du glucose en poudre, dans une solution aqueuse de chlorydrate de procaïne, l'activité anesthésique sur la cornée du lapin est considérablement diminuée et ceci dans des limites très larges de variations de la concentration. Quevauviller explique ce phénomène par une diminution de la perméabilité cellulaire, tandis que Sannié et Vincent (16) préfèrent une explication chimique, ils envisagent la formation d'un glucoside de la procaïne, qui serait dépourvu, d'action anesthésique sur la cornée du lapin.

Malgré ce phénomène très net de diminution de l'anesthésie, les cliniciens étrangers utilisent des solutions glucosées de procaïne pour l'anesthésie locale, pourquoi ce paradoxe ? Y a-t-il une différence nettement marquée entre les solutions utilisées en clinique et celles du laboratoire ?

En clinique, les solutions sont généralement stérilisées par chauffage et conservées quelques temps ; en expérimentation, les solutions sont préparées à froid et utilisées aussitôt.

Sannié (16) et ses collaborateurs ont isolé une combinaison cristallisée qui serait un N glucoside du glucose et de la procaïne, cette combinaison, quoique dépourvue des propriétés physiologiques de la procaïne, ne peut cependant être considérée comme une explication satisfaisante pour expliquer la diminution du pouvoir anesthésique.

En effet, le glucoside se forme lentement à froid, alors que l'inhibition est immédiate ; d'autre part, cette inhibition de la procaïne peut avoir lieu avec d'autres sucres, le lévulose, par exemple, qui ne donne pas d'hétérosides.

Enfin, le glucoside isolé par Sannié est lui-même capable d'inactiver la procaïne.

Charonnat et Lechat (4) ont proposés une hypothèse qui paraît devoir être adoptée : l'inhibition immédiate à froid résulte principalement de l'union entre l'oxygène du cycle pyrannique du glucose et une ou deux molécules de procaïne, par l'intermédiaire de NH 2.

Parmi les raisons qui appuient cette hypothèse, figure entre autres l'effet minime de l'union sur le pouvoir rotatoire spécifique du glucose (non intervention essentielle des divers CHOH), l'effet inhibiteur du saccharose (pas de groupement inhibiteur libre).

Cette action du glucose comme inhibiteur ne peut être généralisée, la paréthoxycaïne voit, au contraire, son pouvoir anesthésique renforcé par addition d'une certaine quantité de glucose.

Cette action du glucose permet même une certaine classification des divers anesthésiques locaux en trois grands groupes :

Glucose antagoniste : procaïne, butacaïne, tétracaïne, cinchocaïne, cocaïne, tropacocaïne.

Glucose indifférent : lignocaïne, amyléine, nitrate d'aconitine.

Glucose synergique : paréthoxycaïne, papavérine.

Nous étudierons, maintenant, les substances capables, au contraire, d'exalter l'activité anesthésique locale, et tout d'abord le phénomène de « réveil de l'anesthésie cornéenne ».

Nous savons que la méthode de Régnier nous permet de mesurer l'intensité de l'anesthésie, celle-ci passe par un maximum, puis s'atténue et tend à prendre une valeur presque nulle.

Une fois l'anesthésie terminée, Weiss (18 a montré qu'il était possible de la faire réapparaître, sans recommencer l'application de la solution anesthésique dans le sac lacrymal, mais seulement par une injection intra-veineuse de morphine.

Puis, Weiss remarqua que la morphine, injectée au préalable, augmentait quantitativement de façon appréciable, l'activité anesthésique d'une solution de procaïne (il est à remarquer qu'elle n'agit pas de même vis-à-vis de tous les anesthésiques locaux).

Voici comment procèdent les expérimentateurs : ils utilisent deux lapins, chacun d'eux reçoit dans un œil seulement deux gouttes de procaïne, on recherche le reflexe oculo-palpébral, par la méthode de Régnier, quand la cornée est redevenue sensible à un seul coup de crin, on injecte par voie intra-veineuse une solution de morphine ou de largactil et on étudie de nouveau, de cinq minutes en cinq minutes, le réflexe oculo-palpébral sur les deux yeux, deux cas peuvent se produire : ou bien le produit injecté réveille seulement l'anesthésie sur l'œil qui a été en contact avec la solution anesthésique, ou bien il entraîne de plus un certain degré d'anesthésie cornéenne sur les deux yeux.

Dans le cas de la morphine ou du largactil, l'anesthésie reparaît sur les deux yeux, mais de façon beaucoup plus importante sur l'œil qui a été en contact avec la solution anesthésique.

Voulant élargir les recherches des expérimentateurs précédents qui se sont surtout intéressés aux analgésiques centraux, Charonnat et Lechat ont essayé toute une série de substances dont l'activité pharmacodynamique principale est très variée, leur étude a porté sur quarante-huit produits, qui groupent outre les analgésiques centraux, les anesthésiques locaux, les inhibiteurs et les excitants du système nerveux, les ganglioplégiques, les antihistaminiques, les sympathico et les parasympathicomimétiques, les sympathico et les parasympathicolytiques, des antispasmodiques, divers sels, colorants et vitamines.

La proportion des substances provoquant le réveil de l'anesthésie cornéenne fut environ de 33 sur 48, elle parut si forte aux auteurs qu'ils firent des expériences témoins avec des substances banales, telles que le sérum physiologique ou le sérum glucosé, les résultats négatifs de ces expériences témoins ont permis de rejeter une interprétation qui tendrait à attribuer le réveil de l'anesthésie au « seul stress » de l'injection parentérale de n'importe quelle substance.

Après les substances possédant la propriété de réveiller l'anesthésie cornéenne, nous étudierons les substances provoquant le renforcement de l'activité anesthésique locale expérimentale.

Le professeur F. Mercier avait déjà signalé dans une note publiée en 1954 (5) que la spartéine administrée par voie hypo-dermique en même temps que la morphine augmente nettement l'action analgésique légère d'une petite dose de cet alcaloïde, chez la souris.

Une analgésie rapide et incomplète se transforme en anesthésie nette et durable. Ce renforcement de l'effet analgésique de la morphine par la spartéine a été vérifié sur :

— Le test Lespagnol et Mercier sur la souris.
— Le test de l'Amour et Smith modifié et adapté à la souris.

Les résultats sur les deux tests ont été concordants.

Les professeurs F. et J. Mercier ont vérifié que la spartéine seule, aux doses auxquelles ils l'avaient associée à la morphine, était dépourvue d'action analgésique, ils ont donc conclu que le renforcement produit par la spartéine sur les propriétés analgésiques de la morphine, était dû soit aux propriétés ganglioplégiques de la spartéine soit à ses effets dépresseurs sur le système nerveux central, effets signalés, en 1948, par le professeur F. Mercier (8).

Dans ces conditions, on a procédé au Laboratoire de Pharmacologie à l'étude de l'influence exercée par divers ganglioplègiques de synthèse :

— Tétra-éthyl-ammonium.
— Pentaméthonium.
— Hexaméthonium.
— Pendiomide.

Puis élargissant encore le champ de leurs recherches, les professeurs F. et J. Mercier ont recherché l'influence exercée par différents ganglioplègiques, sur l'anesthésie produite par la cocaïne, sur la cornée du lapin, par la méthode de Régnier, non plus, en utilisant la technique du réveil de l'anesthésie cornéenne, mais en injectant la substance ganglioplègique par voie hypodermique, vingt minutes avant l'installation de la solution de cocaïne dans le sac lacrymal de l'œil du lapin.

Les expériences ont été effectuées en deux temps :

Le premier jour, on rechercha l'action anesthésique cornéenne d'une solution faiblement anesthésique de chlorhydrate de cocaïne à 0,5 %.

Le deuxième jour, on injecte par voie hypodermique, le ganglioplègique à étudier et vingt minutes après l'injection on mesure l'anesthésie cornéenne produite par la même solution de cocaïne à 0,5 % dans les mêmes conditions que la veille.

On pratique plusieurs expériences pour chaque ganglioplègique, et on fait la moyenne des résultats obtenus et celle des résultats des expériences témoins.

Ganglioplégique dose en mmg/K	Cocaïne seule	Cocaïne après ganglioplègique
Spartéine 10	93	194
Pendiomide 5	95	183
Penthonium 5	102	200
Hexaméthonium 5	91	155
Tétranium 5	104	156

Comme pour la morphine, les auteurs ont constaté que les ganglioplègiques renforcent nettement l'anesthésie de surface d'une solution anesthésique faible de chlorhydrate de cocaïne, avec les plus actifs : spartéine, pendiomide et penthonium l'action anesthésique est presque doublée, le tétranium paraît moins actif.

Pour l'élaboration de ce travail, nous avons suivi le plus scrupuleusement qu'il nous a été possible la méthode de Régnier, en utilisant pour augmenter l'anesthésie locale les observations des professeurs F. et J. Mercier, à savoir qu'une injection de 5 mmg/K d'animal de la plupart des ganglioplègiques, produisait une potentialisation de l'anesthésie de la cornée se traduisant par une augmentation appréciable de la moyenne du nombre de coups de crins nécessaire pour obtenir le déclenchement du réflexe oculo-palpébral.

Dans ce travail, nous avons vérifié les résultats obtenus avec la cocaïne ; puis nous avons étudié d'autres anesthésiques locaux :

Procaïne (syncaïne).
Lignocaïne (xylocaïne).
Dextrocaïne (delcaïne).
Cinchocaïne (percaïne).

Nous avons recherché, si de la même façon, il y avait potentialisation de l'anesthésie, après injection hypodermique des ganglioplègiques.

Pour chaque anesthésique, il a fallu faire un grand nombre d'expériences préalables, d'abord pour déterminer la concentration optimum de la solution anesthésique.

En effet, une solution trop concentrée et qui donne une anesthésie très forte de l'ordre de 700 ou 800 environ, n'est que faiblement renforcée par les ganglioplègiques. Le renforcement étant même parfois nul.

D'autre part, une solution trop diluée, même si elle donne de bons résultats du point de vue potentialisation, ne donne pas de résultats intéressants du point de vue pratique.

Un grand nombre d'expérience est aussi nécessaire pour obtenir une moyenne correspondant à des résultats normaux, car c'est souvent, qu'à un jour d'intervalle, avec les mêmes lapins, la même solution et le même expérimentateur, nous avons eu des résultats assez dissemblables.

Aussi, en prenant la moyenne d'au moins huit expériences on élimine, au maximum, les causes d'erreurs.

I. — PROCAINE

Nous avons commencé par étudier la procaïne ou syncaïne, sous forme de solution de chlorhydrate, selon le processus expliqué plus haut ; nous l'avons testée seule, puis après injection des cinq ganglioplègiques pré-cités.

Voici d'abord, un bref résumé des propriétés fondamentales de la procaïne :

Nous savons qu'elle est le chlorhydrate de para-amino-benzoyl-diéthyl-amino-éthanol.

$NH2 — C\,6\,H\,4 — C\,00 — CH\,2 — CH\,2\,N\,(C\,2\,H\,5)\,2 — CLH$

Les autres dénominations de la procaïne sont : syncaïne, scurocaïne, novocaïne.

Elle peut être obtenue en faisant réagir à 120-130° la monochlorhydrine du glycol sur le chlorure de nitro-benzoyl, on obtient l'éther p nitro-benzoïque du chlorure éthanol.

Ce dérivé chauffé sous pression réduite donne le p nitro-benzoyl-diéthyl-amino-éthanol qui, réduit par l'hydrogène naissant, donne l'amine correspondante dont le chlorhydate est la procaïne.

Ce procédé donnant un rendement médiocre, on préfère avoir recours à l'estérification du diéthyl-amino-éthanol par le chlorure de p nitro-benzoyl.

La procaïne se présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau, c'est un succédané de la cocaïne qui est six fois moins toxique que cet alcaloïde.

Nous avons commencé par utiliser une solution de procaïne à 1 %, voici les résultats que nous avons obtenus :

Procaïne 1 %	Après spartéine	Noms des lapins
48	69	Noir Beige
86	115	Gris Marron
Procaïne 1 %	**Après penthonium**	**Noms des lapins**
70	120	Gris Marron
68	110	Noir Beige

Ces résultats ne nous paraissant pas assez intéressants du point de vue pratique, l'anesthésie cornéenne des témoins étant faible et d'intensité variable et bien que le renforcement soit de 40 %, en moyenne, après la spartéine et de 66 % en moyenne, après le penthonium, nous avons poursuivi l'étude de la procaïne, en utilisant une solution à 2 %.

Nous avons eu alors une meilleure anesthésie de la cornée.

Aussitôt après son instillation, dans le sac lacrymal de l'œil du lapin, la procaïne provoque une anesthésie qui paraît stationnaire, puis devient décroissante pendant les vingt dernières minutes de l'expérience.

Voici les protocoles de quatre essais normaux :

Les chiffres indiquent le nombre d'attouchements au crin nécessaires pour produire le réflexe oculo-palpébral.

La première colonne de chiffres indique les minutes auxquelles on a procédé aux essais.

	Lapin noir		Lapin beige	
	OD	OG	OD	OG
8	18	4	6	13
10	18	8	11	13
12,5	15	10	9	7
15	13	7	13	10
20	11	18	7	11
25	8	9	6	9
30	7	5	11	7
35	5	8	9	8
40	5	9	4	4
45	4	3	7	2
50	4	5	9	2
55	2	7	3	1
60	2	5	1	1
	—	—	—	—
	108	98	96	87

Moyenne : 97

Nous avons alors procédé à des essais comparativement avec des animaux témoins recevant en instillation une solution de procaïne à 2 % et les mêmes animaux recevant la même solution après administrations des cinq ganglioplègiques utilisés.

L'anesthésie se produit sans irritation, ni congestion, ni œdèmes des yeux des lapins.

Les résultats de nos essais sur la procaïne sont relatés ci-dessous.

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Procaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Noir et blanc		78	129	
	Marron	Procaïne 2%	91	98	91
	Noir		101	95	98
	Beige		96	72	
Expériences	Noir et blanc		143	161	
	Marron	Procaïne 2 %	142	108	154
	Noir	+ Sparteïne	174	110	121
	Beige	5 mg/kg	159	106	
Témoins	Noir		108	84	
	Beige	Procaïne 2 %	98	92	97
	Noir et blanc		96	111	96
	Marron		87	99	
Expériences	Noir	Procaïne 2 %	126	111	
	Beige	+ Sparteïne	126	125	122
	Noir et blanc	5 mg/kg	115	140	122
	Marron		121	115	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Procaïne 2 %

Témoins	Gris		98	99	
	Œil Vairon	Procaïne	66	93	95
	Noir		114	81	96
	Beige		106	107	
Expériences	Gris		132	133	
	Œil Vairon	Procaïne 2 %	116	109	129
	Noir	+ Penthonium	137	134	124
	Beige	5 mg/kg	134	122	
Témoins	Noir		92	96	
	Œil Vairon	Procaïne 2 %	105	109	98
	Noir et blanc		101	92	96
	Beige		97	87	
Expériences	Noir		145	133	
	Œil Vairon	Procaïne 2 %	178	135	132
	Noir et blanc	+ Penthonium	118	140	124
	Beige	5 mg/kg	90	88	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Procaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Marron		87	83	
	Noir et blanc		96	111	96
	Noir	Procaïne 2 %	99	78	90
	Beige		105	90	
Expériences	Noir et blanc	Procaïne 2% +	100	123	
	Marron	Héxaméthonium	108	103	114
	Noir	5 mg/kg	119	89	106
	Beige		130	110	
Témoins	Gris		102	100	
	Angora	Procaïne 2 %	97	90	91
	Noir		88	99	93
	Beige		78	86	
Expériences	Gris		102	117	
	Angora	Procaïne 2 % +	118	129	115
	Noir	Héxaméthonium	118	126	124
	Beige	5 mg/kg	122	126	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Procaïne 2 %

Témoins	Beige		108	86	
	Blanc et noir	Procaïne 2 %	83	44	92
	Marron		87	90	80
	Beige		90	101	
Expériences	Beige		132	143	
	Blanc et noir	Procaïne 2 %	137	138	142
	Marron	+ Pendiomid	161	127	134
	Beige	5 mg/kg	140	141	
Témoins	Gris		90	79	
	Angora	Procaïne 2 %	113	89	97
	Beige		89	77	84
	Blanc et noir		99	94	
Expériences	Gris		136	131	
	Angora	Procaïne 2 %	147	150	137
	Beige	+ Pendiomid	136	124	134
	Blanc et noir	5 mg/kg	131	133	

GANGLIOPLEGIQUE : TETRAETHYLAMMONIUM

Procaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 1 Rouge		92	95	
	Beige 1 Bleu	Procaïne 2 %	103	85	95
	Gris		88	95	90
	Angora		97	85	
Expériences	Beige 1 Rouge		137	158	
	Beige 1 Bleu	Procaïne 2 %	129	148	131
	Gris	+ Tétranium	121	141	152
	Angora	5 mg/kg	139	163	
Témoins	Noir et blanc		95	92	
	Beige	Procaïne 2 %	95	97	84
	Beige 1 Bleu		74	103	95
	Beige 1 Rouge		74	88	
Expériences	Noir et blanc		147	141	
	Beige	Procaïne 2 %	147	138	135
	Beige 1 Bleu	+ Tétranium	125	110	129
	Beige 1 Rouge		124	130	

Les résultats précédents peuvent être résumés comme suit :

1° PROCAINE et SPARTEINE :

Témoins — Après Spartéine

91 98 97 96 moyenne 95 — 154 121 122 122 moyenne 130

Augmentation : 37 %

2° PROCAINE et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

95 96 98 96 moyenne 96 — 129 124 132 124 moyenne 127

Augmentation : 32 %

3° PROCAINE et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexaméthonium

96 90 91 93 moyenne 93 — 114 106 115 124 moyenne 115

Augmentation : 23 %

4° PROCAINE et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

92 80 97 84 moyenne 90 — 142 137 134 134 moyenne 137

Augmentation : 52 %

5° PROCAINE et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

95 90 84 95 moyenne 91 — 131 152 135 129 moyenne 137

Augmentation : 51 %

Après l'injection des ganglioplégiques, le chiffre moyen, caractérisant l'anesthésie de la cornée du lapin, sous l'influence d'une solution de procaïne à 2 %, est augmenté de 32 à 52 % suivant le ganglioplégique utilisé.

L'augmentation croît suivant l'ordre ci-dessous :

Hexaméthonium, Penthonium, Spartéine, Tétranium, Pendiomid.

DELCAINE

Après la procaïne, nous avons étudié la Delcaïne, qui est le chlorhydrate de pseudo-cocaïne droite (dextrocaïne). Voici un bref résumé de sa préparation et de ses propriétés fondamentales :

Elle provient du dédoublement d'un produit de synthèse dont la préparation a été réalisée par Merck à partir de l'acide tropinone-carbonique dont la première préparation pratique a été donnée par Robinson en 1917.

Elle se présente sous la forme d'un sel blanc cristallin de saveur amère, provoquant l'insensibilité de la langue.

Elle est soluble dans l'eau à froid.

C'est un produit analogue à la psicaïne, ayant une action anesthésique légèrement inférieure à celle du chlorhydrate de cocaïne sur les muqueuses, mais plus forte sur les nerfs moteurs et sensitifs.

Sa toxicité est deux ou trois fois plus faible.

En outre, contrairement à la cocaïne, la delcaïne ne possède pas de pouvoir stupéfiant et ne provoque ni euphorie, ni accoutumance.

Nous avons déterminé par tâtonnements le titre de la solution de dextrocaïne qui donne une anesthésie de la cornée comparable à celle produite par une solution de procaïne à 2 %, c'est-à-dire caractérisé par un chiffre voisin de 100. Il faut une solution de delcaïne à 0,5 pour cent.

L'anesthésie se produit sans phénomène des yeux des lapins.

Nous donnons ci-dessous les protocoles de nos essais sur la Dextrocaïne.

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Delcaïne 0,5 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 1 Bleu		104	93	
	Beige 1 Rouge	Delcaïne	78	96	97
	Noir et blanc		126	87	93
	Gris		86	97	
Expériences	Beige 1 Bleu		66	150	
	Beige 1 Rouge	Delcaïne +	112	148	107
	Noir et blanc	Spartéine	142	101	133
	Gris	5 mg/kg	111	135	
Témoins	Marron 1 Bleu		95	98	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne	100	99	104
	Beige 1 Bleu		116	105	102
	Beige 1 Rouge		105	109	
Expériences	Marron 1 Bleu		197	153	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne +	140	138	139
	Beige 1 Bleu	Spartéine	113	129	146
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	137	124	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Delcaïne 0,5 %

Témoins	Marron 1 Bleu		102	107	
	Marron 1 Rouge		115	99	109
	Beige 1 Bleu	Delcaïne	111	119	113
	Beige 1 Rouge		110	130	
Expériences	Marron 1 Bleu		153	133	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne +	147	139	136
	Beige 1 Bleu	Penthonium	143	134	137
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	102	144	
Témoins	Noir et blanc		73	75	
	Gris	Delcaïne	67	77	77
	Beige 1 Bleu		83	83	79
	Beige 1 Rouge		86	82	
Expériences	Noir et blanc		98	106	
	Gris	Delcaïne +	114	140	120
	Beige 1 Bleu	Penthonium	137	52	100
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	131	105	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Delcaïne 0,5 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Marron 1 Bleu		125	57	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne	111	161	98
	Gris		54	88	118
	Noir et blanc		116	165	
Expériences	Marron 1 Bleu		98	109	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne +	96	118	98
	Gris	Hexamethonium	111	118	120
	Noir et blanc	5 mg/kg	89	138	
Témoins	Marron 1 Bleu		88	116	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne	85	82	88
	Angora		94	94	95
	Gris		86	89	
Expériences	Marron 1 Bleu		94	90	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne +	111	92	99
	Angora	Hexamethonium	86	143	102
	Gris	5 mg/kg	105	86	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Delcaïne 0,5 %

Témoins	Marron 1 Bleu		81	63	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne	73	77	76
	Gris		67	83	84
	Noir et blanc		84	113	
Expériences	Marron 1 Bleu		85	134	
	Marron 1 Rouge	Delcaïne +	99	130	110
	Gris	Pendiomid	139	132	126
	Noir et blanc	5 mg/kg	117	111	
Témoins	Beige 1 Bleu		77	90	
	Beige 1 Rouge	Delcaïne	128	92	82
	Angora		56	91	89
	Gris		71	85	
Expériences	Beige 1 Bleu		98	116	
	Beige 1 Rouge	Delcaïne +	126	87	102
	Angora	Pendiomid	90	102	102
	Gris	5 mg/kg	94	106	

GANGLIOPLEGIQUE : TETRAETHYLAMMONIUM

Delcaïne 0,5 %

Témoins	Noir et blanc		69	95	
	Marron	Delcaïne	102	91	87
	Marron 1 Bleu		76	70	84
	Marron 1 Rouge		101	83	
Expériences	Noir et blanc		109	129	
	Marron	Delcaïne +	134	129	120
	Marron 1 Bleu	Tétranium	119	115	127
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	123	127	
Témoins	Angora		83	102	
	Gris	Delcaïne	108	94	99
	Beige 1 Bleu		89	96	96
	Beige 1 Rouge		118	95	
Expériences	Angora		105	148	
	Gris	Delcaïne +	105	138	105
	Beige 1 Bleu	Tétranium	124	101	136
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	92	159	

En résumé nous obtenons :

1° DELCAINE et SPARTEINE :

Témoins — Après Spartéine

97 93 104 102 moyenne 99 — 107 133 146 139 moyenne 131

Augmentation : 31 %

2° DELCAINE et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

109 113 77 79 moyenne 94 — 136 137 120 100 moyenne 123

Augmentation : 26 %

3° DELCAINE et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexaméthonium

98 118 88 95 moyenne 99 — 98 120 99 102 moyenne 105

Augmentation : 5 %

4° DELCAINE et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

76 84 82 89 moyenne 83 — 110 126 182 102 moyenne 110

Augmentation : 32 %

5° DELCAINE et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

87 84 99 96 moyenne 86 — 120 125 105 136 moyenne 121

Augmentation : 40 %

Après injection de ganglioplégique, le chiffre moyen caractérisant l'anesthésie de la cornée du lapin sous l'influence d'une solution de delcaïne à 0,5 % est augmenté de 5 à 40 % suivant le ganglioplégique utilisé.

Pratiquement l'hexaméthonium (5 %) n'exerce pas d'effet renforçateur sur l'anesthésie cornéenne produite par la dextrocaïne.

L'augmentation croît dans l'ordre ci-dessous :

Hexaméthonium, Penthonium, Spartéine, Pendiomid et Tétranium.

DETRAINE

Ensuite, comme anesthésique nous avons étudié le 467 - D3 : Chlorhydrate 3.

3 Diéthyl amino 1 Benzoyl 1 Phényl-propanol. (Détraïne)

Au cours des dernières années, les recherches qui ont été poursuivies dans la série des anesthésiques locaux, ont été souvent guidées par le désir des pharmacologues d'obtenir de nouveaux dérivés de synthèse dépourvus des inconvénients que la procaïne devrait à la présence dans sa molécule d'un groupement aminé en para, c'est-à-dire des actions antisulfamides et des réactions allergiques cutanées.

Le corps qui a fait l'objet d'une note des Professeurs F. et J. MERCIER (9) et que nous avons étudié, appartient à une série homologue de l'amino éthanol : l'amino-propanol.

$$C_6H_5 - CO - CH(C_6H_5) - CH_2 - CH_2 - N(C_2H_5)_2, ClH$$

Le 467 D 3 a été préparé par J. Détrie en partant d'une aminocétone aromatique, le 465 D 1 déjà étudiée par le Professeur Fernand Mercier, cette cétone est hydrolysée en présence de platine colloïdal et l'alcool obtenu est estérifié par le chlorure de benzoyl, on obtient une huile qui est salifiée en milieu alcoolique.

La toxicité aiguë a été déterminée par voie hypodermique chez la souris, la dose 50/100 mortelle est voisine de 1 gramme par kilo.

Le 467 D 3 a été étudié comme anesthésique de conduction par la méthode de la rachi-anesthésie chez le chien chloralosé, elle a montré que le D 3 avait une activité anesthésique comparable à celle d'une solution de cocaïne de même titre, injectée aux mêmes doses.

Au point de vue anesthésie de surface, les professeurs F. et J. Mercier ont montré dans leur note que le 467 D 3 en solution à 1 % et 2 % exerce sur la cornée du lapin une activité anesthésique égale à celle produite par le chlorhydrate de cocaïne, pour la solution à 1 % le D 3 est même plus anesthésique que la cocaïne, par contre à 1/2 % l'effet anesthésique sur la cornée du lapin est moins intense que pour une solution de même titre de cocaïne.

L'anesthésie produite par le 467 D 3 en solution à 1 % est trop forte de l'ordre de 220 à 240, elle débute dès les premières minutes de l'anesthésie, mais elle passe assez régulièrement par un maximum au moment des minutes 30, 35 et 40.

Cependant, nous avons remarqué que le 467 D 3 irritait les yeux des lapins, dès l'application des gouttes de cette solution anesthésique les yeux des lapins se fermaient et il était difficile à la minute 8 de pratiquer la première mesure, d'autre part les yeux des lapins étaient pleins de larmes, et il nous fallait les laisser reposer au moins deux jours avant de pouvoir recommencer les expériences.

Voici ci-dessous les protocoles de nos essais :

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Detraïne 1 %

Témoins	Beige 1 Bleu		243	245	
	Beige 1 Rouge		281	223	256
	Beige 2 Bleu	D 3 1 %	300	318	253
	Beige 2 Rouge		204	228	
Expériences	Beige 1 Bleu		453	351	
	Beige 1 Rouge	D 3 1 % +	354	321	448
	Beige 2 Bleu	Spartéine	424	389	471
	Beige 2 Rouge	5 mg/kg	462	425	
Témoins	Beige 1 Bleu		270	205	
	Beige 1 Rouge	D 3 1 %	191	286	237
	Beige 2 Bleu		240	215	232
	Beige 2 Rouge		240	225	
Expériences	Beige 1 Bleu		382	325	
	Beige 1 Rouge	D 3 1 % +	378	475	344
	Beige 2 Bleu	Spartéine	278	275	330
	Beige 2 Rouge	5 mg/kg	379	345	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Detraïne 1 %

Témoins	Petit gris		231	241	
	Angora		247	241	242
	Noir	D 3 1 %	257	244	241
	Gris		240	241	
Expériences	Petit gris		335	380	
	Angora	D 3 1 % +	347	338	332
	Noir	Penthonium	324	345	347
	Gris	5 mg/kg	344	327	
Témoins	Beige 2 Bleu		253	241	
	Beige 2 Rouge	D 3 1 %	252	254	248
	Beige 1 Bleu		258	245	243
	Beige 1 Rouge		231	232	
Expériences	Beige 2 Bleu		325	342	
	Beige 2 Rouge	D 3 1 % +	341	330	344
	Beige 1 Bleu	Penthonium	380	358	346
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	332	355	

Bien que la solution de détraïne à 1 % produise une anesthésie cornéenne beaucoup plus intense que les solutions de procaïne (2 %) et de dextrocaïne (0,5 %) étudiées, nous avons réalisé nos essais de potentialisation avec cette solution à 1 % afin de déterminer si le renforcement produit par les ganglioplégiques s'exerçait avec la même intensité lorsque l'anesthésie cornéenne était elle-même plus intense et plus durable.

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Détraïne 1 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Petit gris		240	250	
	Angora		245	282	245
	Noir	D 3 1 %	240	229	251
	Gris		257	246	
Expériences	Petit gris		345	345	
	Angora	D 3 1 % +	330	331	343
	Noir	Hexaméthonium	339	336	345
	Gris	5 mg/kg	360	369	
Témoins	Beige 1 Bleu		239	224	
	Beige 1 Rouge	D 3 1 %	268	250	240
	Beige 2 Bleu		224	241	242
	Beige 2 Rouge		231	254	
Expériences	Beige 1 Bleu		355	345	
	Beige 1 Rouge	D 3 1 % +	349	334	345
	Beige 2 Bleu	Héxaméthonium	325	378	343
	Beige 2 Rouge	5 mg/kg	352	318	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Détraïne 1 %

Témoins	Beige 2 Bleu		245	249	
	Beige 2 Rouge	D 3 1 %	237	234	234
	Beige 1 Bleu		245	232	234
	Beige 1 Rouge		221	260	
Expériences	Beige 2 Bleu		342	355	
	Beige 2 Rouge	D 3 1 % +	352	336	336
	Beige 1 Bleu	Pendiomid	316	331	339
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	336	336	
Témoins	Petit gris		241	215	
	Angora	D 3 1 %	225	234	229
	Noir		245	239	227
	Gris		227	221	
Expériences	Petit gris		345	354	
	Angora	D 3 1 % +	360	345	341
	Noir	Pendiomid	332	357	346
	Gris	5 mg/kg	327	329	

GANGLIOPLEGIQUE : TETRAETHYLAMMONIUM

Détraïne 1 %

Témoins	Beige 2 Bleu		233	241	
	Beige 2 Rouge	D 3 1 %	241	257	237
	Beige 1 Bleu		236	235	242
	Beige 1 Rouge		250	235	
Expériences	Beige 2 Bleu		337	345	
	Beige 2 Rouge	D 3 1 % +	381	334	349
	Beige 1 Bleu	Tétranium	358	380	348
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	323	335	
Témoins	Petit gris		253	224	
	Angora		241	268	237
	Noir	D 3 1 %	231	231	234
	Gris		221	215	
Expériences	Petit gris		379	322	
	Angora	D 3 1 % +	330	335	344
	Noir	Tétranium	325	270	250
	Gris	5 mg/kg	345	372	

Nous avons en résumé :

1° DETRAINE et SPARTEINE :

Témoins — Après Spartéine

256 253 237 222 moyenne 243 — 448 471 344 330 moyenne 398

Augmentation : 63 %

2° DETRAINE et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

243 241 248 243 moyenne 244 — 332 347 344 364 moyenne 342

Augmentation : 40 %

3° DETRAINE et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexaméthonium

245 251 240 242 moyenne 244 — 343 345 345 343 moyenne 344

Augmentation : 42 %

4° DETRAINE et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

236 243 231 226 moyenne 234 — 336 339 341 346 moyenne 340

Augmentation : 45 %

5° DETRAINE et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

237 242 236 234 moyenne 237 — 349 348 344 350 moyenne 347

Augmentation : 46 %

Après injection du ganglioplégique, le chiffre moyen caractérisant l'anesthésie de la cornée du lapin, sous l'influence d'une solution de Détraïne à 1 % est augmenté de 42 à 63 % selon le ganglioplégique utilisé.

L'augmentation croît dans l'ordre ci-dessous :
Penthonium, Hexaméthonium, Pendiomid, Tétranium, Spartéine.

CINCHOCAINE :

Après la procaïne, la delcaïne et la détraïne, nous avons étudié la cinchocaïne (Percaïne ou Nupercaïne) qui nous a fourni des résultats fort intéressants.

Nous allons commencer par un bref exposé des propriétés fondamentales de la percaïne qui est le chlorhydrate de :

A - Butyloxy-diéthylamino-éthylidène-cinchoninylamide.

Voici les grandes lignes de sa préparation : on part de l'isatine, dont l'acétylation donne l'acétylisatine, ensuite on fait agir les alcalis, puis le pentachlorure de phosphore, et on traite le dérivé intermédiaire obtenu par la diéthylène-diamine assymétrique, on obtient l'amide correspondante, puis par substitution du CL par un radical oxybutyl, en présence de Na, on a la Percaïne.

Elle présente sous la forme d'une poudre blanche, soluble dans l'eau, l'alcool, le chloroforme, insoluble dans l'éther et les huiles.

C'est un anesthésique local puissant et de grande durée, ne provoquant pas d'irritation de la cornée, elle a une efficacité supérieure à celle de la cocaïne, mais elle représente l'avantage de n'être ni stupétiant, ni euphorique.

Nous avons commencé par étudier la percaïne en solution à 1 %.

C'était au mois de juin et juillet 1955, la température était excessivement chaude, la pièce dans laquelle nous travaillons était exposée en plein soleil toute la journée et bien que travaillant la fenêtre ouverte, il faisait de 25 à 27°, nous avons obtenu une anesthésie variant entre 210 et 245 et une potentialisation nette de l'anesthésie après injection des ganglioplégiques entre 270 et 380 environ.

Nous avons d'abord pensé que cette anesthésie était trop forte, et qu'il fallait recommencer les expériences avec la percaïne en solution à 0,50 % pour obtenir une meilleure potentialisation. Mais en complétant la bibliographie, en vue de ce travail, nous avons vu dans une note de Charonnat et Lechat, qu'utilisant pour leurs expériences la percaïne en solution à 0,5 pour mille, ils obtenaient une anesthésie voisine de 500, nos résultats étaient donc en contradiction très nette avec ceux de ces auteurs.

Nous avons refait les expériences avec une solution à 0,5 % pour voir si nos résultats arrivaient à se rapprocher de ceux de Charonnat et Lechat, nous avons obtenu une anesthésie voisine de 110, 115 et après injection des ganglioplégiques 160, 180.

Nos résultats étaient donc visiblement trop faibles par rapport aux anesthésies obtenues par Charonnat et Lechat, comme ceci se passait en juillet dernier, en période très chaude, nous avons donc vérifié l'influence très nette de la température sur l'anesthésie de la cornée, signalée avant nous par d'autres auteurs.

Sur les conseils du professeur F. Mercier, nous avons abandonné les expériences pendant le temps des vacances et nous les avons reprises à la rentrée au mois d'octobre.

La température était beaucoup plus fraîche de 16 à 18° et les lapins avaient profité de trois mois entiers de repos complet, en outre, nous avons pris la précaution de n'employer, que tous les

deux ou trois jours, les mêmes animaux entre chaque expérience et nous avons eu des résultats s'accordant sensiblement avec ceux de Charonnat et Lechat.

Avec une solution à 0,5 pour mille, nous avions une anesthésie trop forte de l'ordre de 700, qui n'était que faiblement potentialisé, nous avons donc essayé une solution à 0,1 pour mille, laquelle nous a donné les meilleurs résultats avec une appréciable potentialisation.

Nous relatons nos expériences sur la Cinchocaïne dans les tableaux suivants :

Essais réalisés au mois de juillet 1955 : Percaïne 1 %.

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Cinchocaïne 1 %

Témoins	Noir		292	189	
	Gris		252	183	245
	Beige 1 Bleu	Percaïne 1 %	244	237	212
	Beige 1 Rouge		215	241	
Expériences	Noir		290	309	
	Gris	Percaïne 1 % +	307	369	293
	Beige 1 Bleu	Spartéine	261	304	298
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	236	211	
Témoins	Noir		260	204	
	Gris	Percaïne 1 %	268	210	255
	Beige 1 Bleu		261	217	222
	Beige 1 Rouge		236	248	
Expériences	Noir		444	416	
	Gris	Percaïne 1 % +	456	182	393
	Beige 1 Bleu	Spartéine	301	439	313
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	373	217	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Témoins	Noir		225	217	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 1 %	210	215	245
	Gris		295	294	275
	Marron		251	374	
Expériences	Noir		474	321	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 1 % +	277	262	376
	Gris	Penthonium	324	387	338
	Marron	5 mg/kg	430	182	
Témoins	Noir		211	232	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 1 %	223	231	225
	Marron 1 Bleu		235	240	234
	Marron 1 Rouge		231	234	
Expériences	Noir		371	300	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 1 % +	386	375	362
	Marron 1 Bleu	Penthonium	321	465	381
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	373	386	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Percaïne 1 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 1 Bleu		195	189	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 1 %	269	241	233
	Noir		222	244	241
	Marron		247	292	
Expériences	Beige 1 Bleu		402	360	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 1 % +	311	359	309
	Noir	Héxaméthonium	351	313	329
	Marron	5 mg/kg	173	286	
Témoins	Angora		265	251	
	Gris	Percaïne 1 %	187	260	222
	Marron 1 Bleu		195	252	245
	Marron 1 Rouge		241	217	
Expériences	Angora		444	374	
	Gris	Percaïne 1 % +	217	182	337
	Marron 1 Bleu	Héxaméthonium	301	439	337
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	386	456	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Percaïne 1 %

Témoins	Beige 1 Rouge		210	217	
	Beige 1 Bleu	Percaïne 1 %	183	210	216
	Marron		241	183	203
	Noir		231	204	
Expériences	Beige 1 Rouge		236	369	
	Beige 1 Bleu	Percaïne 1 % +	339	247	302
	Marron	Pandiomid	324	304	317
	Noir	5 mg/kg	310	351	
Témoins	Angora		181	210	
	Gris	Percaïne 1 %	222	187	208
	Marron 1 Bleu		217	216	212
	Marron 1 Rouge		214	235	
Expériences	Angora		215	301	
	Gris	Percaïne 1 % +	260	237	265
	Marron 1 Bleu	Pendiomid	215	277	268
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	373	260	

GANGLIOPLEGIQUE UTILISE : TETRAETHYLAMMONIUM

Percaïne 1 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Marron 1 Bleu		215	215	
	Marron 1 Rouge	Percaïne 1 %	237	210	226
	Angora		236	294	238
	Gris		217	234	
Expériences	Marron 1 Bleu		371	277	
	Marron 1 Rouge	Percaïne 1 % +	311	373	302
	Angora	Tétranium	217	313	321
	Gris	5 mg/kg	310	224	
Témoins	Angora		228	227	
	Gris	Percaïne 1 %	253	219	237
	Noir		201	240	217
	Marron		268	182	
Expériences	Angora		335	380	
	Gris	Percaïne 1 % +	347	278	320
	Noir	Tétranium	294	316	319
	Marron	5 mg/kg	304	302	

Voici en résumé ce que nous avons obtenu :

1° PERCAINE 1 % avec SPARTEINE :

Témoins — Après Spartéine

245 212 255 222 moyenne 233 — 273 298 393 313 moyenne 320

Augmentation : 36 %

2° PERCAINE 1 % et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

245 273 225 234 moyenne 245 — 376 338 362 381 moyenne 389

Augmentation : 48 %

3° PERCAINE 1 % et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexaméthonium

233 241 222 245 moyenne 235 — 309 329 337 337 moyenne 328

Augmentation : 37 %

4° PERCAINE 1 % et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

216 203 208 212 moyenne 210 — 302 317 265 268 moyenne 288

Augmentation : 37 %

5° PERCAINE 1 % et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

226 238 237 217 moyenne 229 — 302 321 320 319 moyenne 315

Augmentation : 37 %

Sous l'influence des ganglioplégiques, le chiffre moyen caractérisant l'anesthésie de la cornée du lapin sous l'influence d'une solution de percaïne à 1 % est augmenté de 36 à 48 % suivant le ganglioplégique utilisé.

L'augmentation croit dans l'ordre ci-dessous : spartéine, hexaméthonium, tétranium et pendiomid, penthonium.

Les quatre premiers produits donnent les mêmes résultats au point de vue potentialisation, ensuite le penthonium donne une potentialisation de 10 % environ plus forte que les autres.

Ayant, comme nous l'avons signalé, effectué des essais avec une solution de cinchocaïne à 0,5 % pendant la période juin-juillet 1955, nous donnons ci-dessous les protocoles de nos expériences :

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Percaïne 0,5 %	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Angora		118	97	
	Gris	Percaïne 0,5 %	105	117	113
	Beige 2 Bleu		102	111	119
	Beige 2 Rouge		130	153	
Expériences	Angora		190	167	
	Gris	Percaïne 0,5 % +	148	167	171
	Beige 2 Bleu	Spartéine	149	159	177
	Beige 2 Rouge	5 mg/kg	199	180	
Témoins	Marron		119	102	
	Noir	Percaïne 0,5 %	110	125	109
	Beige 1 Bleu		102	109	111
	Gris		108	111	
Expériences	Marron		180	159	
	Noir	Percaïne 0,5 % +	174	176	177
	Beige 1 Bleu	Spartéine	176	175	172
	Gris	5 mg/kg	181	180	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Percaïne 0,5 %					
Témoins	Beige 2 Bleu		102	107	
	Beige 2 Rouge	Percaïne 0,5 %	110	102	107
	Angora		118	113	110
	Gris		108	118	
Expériences	Beige 2 Bleu		159	186	
	Beige 2 Rouge	Percaïne 0,5 % +	186	195	184
	Angora	Penthonium	205	174	182
	Gris	5 mg/kg	186	175	
Témoins	Beige 1 Bleu		106	105	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 0,5 %	126	116	112
	Noir		107	108	111
	Gris		111	115	
Expériences	Beige 1 Bleu		197	165	
	Beige 1 Rouge	Percaïne 0,5 % +	161	197	181
	Noir	Penthonium	180	173	183
	Gris	5 mg/kg	187	199	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Percaïne 0,5 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 1 Bleu		114	102	
	Beige 1 Rouge	Percaïne	109	125	115
	Angora		111	109	112
	Gris		128	115	
Expériences	Beige 1 Bleu		165	154	
	Beige 1 Rouge	Percaïne +	166	167	163
	Angora	Héxaméthonium	174	166	163
	Gris	5 mg/kg	166	165	
Témoins	Beige 2 Bleu		110	111	
	Beige 2 Rouge	Percaïne 0,5	111	104	112
	Noir		111	109	109
	Gris		118	112	
Expériences	Beige 2 Bleu		159	161	
	Beige 2 Rouge	Percaïne	158	147	158
	Noir	0,5	160	153	154
	Gris	Héxaméthonium	158	158	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Percaïne 0,5 %

Témoins	Beige 1 Bleu		97	98	
	Beige 1 Rouge	Percaïne	110	119	115
	Angora		112	102	110
	Gris		124	112	
Expériences	Beige 1 Bleu		155	168	
	Beige 1 Rouge	Percaïne	162	168	161
	Angora	Pendiomid	157	144	159
	Gris	5 mg/kg	170	159	
Témoins	Beige 2 Bleu		113	117	
	Beige 2 Rouge	Percaïne	111	112	109
	Angora		106	102	108
	Gris		108	104	
Expériences	Beige 2 Bleu		195	198	
	Beige 2 Rouge	Percaïne +	165	160	173
	Angora	Pendiomid	157	163	166
	Gris	5 mg/kg	147	166	

GANGLIOPLEGIQUE : TETRANIUM

Percaïne 0,5 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 2 Bleu		101	110	
	Beige 2 Rouge	Percaïne	119	98	111
	Angora		124	113	107
	Gris		103	110	
Expériences	Beige 2 Bleu		174	192	
	Beige 2 Rouge	Percaïne 0,5	160	162	175
	Angora	Tétranium	177	163	178
	Gris	5 mg-kg	190	195	
Témoins	Noir		120	116	
	Marron	Percaïne 0,5	119	134	114
	Beige 1 Bleu		103	103	113
	Gris		114	100	
Expériences	Noir		175	180	
	Marron	Percaïne 0,5	177	164	174
	Beige 1 Bleu	Tétranium	173	168	174
	Gris	5 mg/kg	175	186	

Voici, en résumé, les résultats obtenus :

1° PERCAINE 0,5 % et SPARTEINE :

Témoins — Après Sartéine

113 119 109 111 moyenne 113 — 171 177 177 173 moyenne 174

Augmentation : 54 %

2° PERCAINE 0,5 % et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

107 111 113 111 moyenne 110 — 184 182 181 183 moyenne 182

Augmentation : 65 %

3° PERCAINE et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexamethonium

115 112 112 109 moyenne 112 — 163 163 158 154 moyenne 160

Augmentation : 43 %

4° PERCAINE 0,5 % et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

115 110 109 108 moyenne 110 — 161 159 173 166 moyenne 165

Augmentation : 50 %

5° PERCAINE 0,5 % et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

111 107 114 113 moyenne 111 — 175 178 174 174 moyenne 175

Augmentation : 57 %

Nous avons donc avec la percaïne à 0,5 % et injection d'un ganglioplégique, une potentialisation allant de 43 à 65 %, suivant le ganglioplégique utilisé.

Cette augmentation croit dans l'ordre ci-dessous :

Hexaméthonium, pendiomid, spartéine, tétranium, penthonium.

Nous relatons maintenant les essais réalisés au mois d'octobre 1955.

Nous avons pris pour ces nouvelles expériences des lapins ayant été au repos pendant trois mois, d'autre part, la température était sensiblement plus fraîche, environ 18°.

Avant d'essayer la solution de percaïne, nous avons testé les lapins avec une solution de cocaïne, les résultats ayant été sensiblement supérieurs à ceux obtenus au mois de juillet, nous avons tenté de faire les expériences avec une solution de percaïne à 0,5 pour mille, sans recommencer les expériences avec la solution de percaïne à 1 % ou à 0,5 %.

En utilisant cette solution de 0,5 pour mille, nous avons pensé obtenir des résultats se rapprochant de ceux de Charonnat et Lechat, puisque toutes les conditions de température et d'état des lapins étaient plus normales.

Voici les résultats obtenus avec la solution de percaïne à 0,5 pour mille :

Percaïne 0,5 pour mille	Après Spartéine
700	762
690	788

Cette anesthésie nous a paru beaucoup trop forte et le renforcement minime à côté des résultats obtenus en juillet qui, quoique aberrants, avaient montrés une potentialisation beaucoup plus forte.

Sur les conseils du professeur F. Mercier, nous avons continué les expériences avec une solution de percaïne encore moins concentrée, c'est-à-dire à 0,1 pour mille.

Voici nos résultats :

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Percaïne 0,1 ‰

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Gris		145	219	
	Angora	Percaïne	108	118	147
	Petit gris	0,1 ‰	158	75	128
	Roux		132	149	
Expériences	Gris	Percaïne	155	237	
	Angora	0,1 ‰ +	204	171	191
	Petit gris	Spartéine	163	147	156
	Roux	5 mg/kg g	160	156	
Témoins	Beige tête blan.		147	61	
	Beige	Percaïne	212	132	135
	Angora	0,1 ‰	148	138	136
	Gris		101	159	
Expériences	Beige tête blan.	Percaïne	171	168	
	Beige	0,1 ‰ +	165	165	167
	Angora	Spartéine	217	210	203
	Gris	5 mg/kg	183	204	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Percaïne 0,1 ‰

Témoins	Gris		150	181	
	Roux	Percaïne	120	119	144
	Petit gris	0,1 ‰	119	110	118
	Angora		119	130	
Expériences	Gris	Percaïne	174	166	
	Roux	0,1 ‰ +	195	178	178
	Petit gris	Penthonium	164	159	164
	Angora	5 mg/kg	175	159	
Témoins	Noir et blanc		132	116	
	Beige	Percaïne	137	134	129
	Noir	0,1 ‰	145	178	132
	Roux		118	90	
Expériences	Noir et blanc	Percaïne	189	183	
	Beige	0,1 ‰ +	237	241	212
	Noir	Penthonium	197	199	180
	Roux	5 mg/kg	180	187	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Percaïne 0,1 ‰

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Noir et blanc		136	121	
	Beige		103	103	115
	Marron	Percaïne	100	108	114
	Roux	0,1 ‰	119	130	
Expériences	Noir et blanc	Percaïne	257	133	
	Beige	0,1 ‰ +	151	115	164
	Marron	Héxaméthonium	134	143	162
	Roux	5 mg/kg	237	136	
Témoins	Gris		119	110	
	Angora	Percaïne	119	130	118
	Beige 1 Bleu	0,1 ‰	125	110	118
	Beige 1 Rouge		124	113	
Expériences	Gris	Percaïne	197	161	
	Angora	0,1 ‰ +	180	187	181
	Beige 1 Bleu	Héxaméthonium	165	197	183
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	173	199	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Percaïne 0,1 ‰

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Roux		115	102	
	Beige	Percaïne	107	119	110
	Noir et blanc	0,1 ‰	115	117	112
	Marron		100	114	
Expériences	Roux	Percaïne	159	158	
	Beige	0,1 ‰ +	164	161	161
	Noir et blanc	Pendiomid	195	165	173
	Marron	5 mg/kg	147	157	
Témoins	Marron 1 Rouge		85	89	
	Marron 1 Bleu	Percaïne	139	117	110
	Gris	0,1 ‰	116	87	102
	Angora		102	106	
Expériences	Marron 1 Rouge	Percaïne	159	186	
	Marron 1 Bleu	0,1 ‰ +	225	186	184
	Gris	Pendiomid	186	195	182
	Angora	5 mg/kg	174	175	

GANGLIOPLEGIE : TETRAETHYLAMMONIUM

Percaïne 0,1 ‰

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 1 Bleu		115	117	
	Beige 1 Rouge	Percaïne	100	114	112
	Angora	0,1 ‰	114	125	118
	Beige		110	124	
Expériences	Beige 1 Bleu	Percaïne	195	165	
	Beige 1 Rouge	0,1 ‰ +	157	147	173
	Angora	Tétranium	178	160	166
	Beige	5 mg/kg	163	166	
Témoins	Noir et blanc		110	111	
	Beige	Percaïne	117	112	112
	Noir	0,1 ‰	115	114	107
	Roux		125	77	
Expériences	Noir et blanc	Percaïne	155	237	
	Beige	0,1 ‰ +	204	171	191
	Noir	Tétranium	174	166	178
	Roux	5 mg/kg	195	178	

Voici donc en bref les résultats obtenus :

1° PERCAINE 0,01 % et SPARTEINE :

Témoins — Après Spartéine

147 128 135 136 moyenne 136 — 191 156 167 203 moyenne 178

Augmentation : 31 %

2° PERCAINE et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

144 118 129 132 moyenne 123 — 178 164 212 180 moyenne 183

Augmentation : 48 %

3° PERCAINE et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexaméthonium

115 114 118 118 moyenne 116 — 164 162 181 183 moyenne 172

Augmentation : 48 %

4° PERCAINE et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

110 112 110 102 moyenne 108 — 161 173 184 182 moyenne 175

Augmentation : 62 %

5° PERCAINE et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

112 118 112 107 moyenne 112 — 173 166 191 178 moyenne 177

Augmentation : 50 %

Les essais que nous avons réalisés avec la cinchocaïne appellent quelques remarques.

D'une part, ils apportent une nouvelle démonstration aux constatations faites par les auteurs qui nous ont précédé sur la diminution de l'intensitvé de l'anesthésie cornéenne lorsque la température ambiante atteint ou dépasse 25°.

Dans nos essais, en effet, le chiffre moyen qui caractérise l'anesthésie cornéenne produits par la percaïne en solution à 0,5 %, expérimentée en juin-juillet, soit 112, est semblable à celui fourni par une solution de percaïne à 0,01 % expérimentée en octobre, soit 118. Il y a donc une diminution considérable de l'activité anesthésique de surface pendant les mois d'été, puisqu'il faut, pendant ces mois, une solution 50 fois plus concentrée pour produire le même effet anesthésique local sur la cornée.

D'autre part, nous avons constaté que quelle que soit l'époque des essais, le renforcement de l'action anesthésique locale par les ganglioplégiques est de même ordre. En effet, pour les deux solutions de percaïne ayant la même activité anesthésique de surface : 0,5 % en juin-juillet et 0,01 % en octobre, le renforcement de l'activité anesthésique sous l'influence des ganglioplégiques varie suivant le ganglioplégique de 43 à 65 % dans le premier cas et de 31 à 62 % dans le second.

Après l'étude de ces différents anesthésiques locaux nous avons essayé la lignocaïne, voici un bref résumé des propriétés fondamentales de la xylocaïne :

Introduite en thérapeutique par Lofgra et Lundquist, la xylocaïne ou diéthylamino 2-6 diméthylacétanilide, est un anesthésique local de synthèse qui possède un certains nombre des qualités que les pharmacologues tiennent essentiellement à trouver dans l'emploi des anesthésiques locaux.

Son action est assez forte. Son effet est de longue durée, quoique se manifestant assez rapidement.

N'ayant pas de groupement aminé en para, elle est dépourvue de propriétés anti-sulfamides.
Elle peut être utilisée dans toutes les indications de l'anesthésie locale.

Malgré toutes ces propriétés, dans le cas particulier qui nous occupe, aujourd'hui la xylocaïne ne nous a donné que des résultats médiocres, l'anesthésie a été de l'ordre de 85 à 90 environ, mais la potentialisation, qui est en somme le but recherché par notre travail, a été assez faible, pour ne pas dire complètement nulle.

D'autre part, l'anesthésie provoquait dans les yeux des lapins des rougeurs et du larmoiement et même le jour qui suivait l'anesthésie par la xylocaïne, les yeux des lapins paraissaient encore rouges et irrités.

Nous avons eu certains résultats aberrants dus à la présence parmi nos animaux d'expérience d'un jeune lapin albinos, chez lequel l'anesthésie de la cornée était très faible et même pratiquement inexistante.

En effet, nous avons essayé de tester ce lapin à la cocaïne pour voir si la xylocaïne seule était dépourvue d'action anesthésique sur la cornée de ce lapin albinos et nous avons constaté que la cocaïne de même que les anesthésiques précédemment étudiés n'ont donné de bons résultats avec ce lapin.

Ces protocoles de nos essais sur la lignocaïne sont groupés ci-dessous :

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Xylocaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 1 Rouge		97	90	
	Beige 1 Bleu	Xylocaïne 2 %	100	88	82
	Noir et blanc		56	88	88
	Beige		77	87	
Expériences	Beige 1 Rouge		88	115	
	Beige 1 Bleu	Xylocaïne 2 %+	107	144	99
	Noir et blanc	Spartéine	98	125	107
	Beige	5 mg/kg	103	77	
Témoins	Beige 1 Bleu		99	90	
	Beige 1 Rouge	Xylocaïne 2 %	60	91	84
	Marron 1 Bleu		107	85	86
	Marron 1 Rouge		103	77	
Expériences	Beige 1 Bleu		115	114	
	Beige 1 Rouge	Xylocaïne 2 %+	117	125	112
	Marron 1 Bleu	Spartéine	100	110	118
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	114	124	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Xylocaïne 2 %

Témoins	Noir et blanc		97	79	
	Beige	Xylocaïne	77	100	88
	Marron 1 Bleu		99	98	87
	Marron 1 Rouge		85	74	
Expériences	Noir et blanc		110	102	
	Beige	Xylocaïne 2 %+	111	95	112
	Marron 1 Bleu	Penthonium	117	78	90
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	112	86	
Témoins	Beige 1 Bleu		84	85	
	Beige 1 Rouge	Xylocaïne 2 %	96	86	90
	Noir et blanc		92	95	88
	Marron		90	86	
Expériences	Beige 1 Bleu		90	91	
	Beige 1 Rouge	Xylocaïne 2 %+	93	92	94
	Noir et blanc	Penthonium	106	91	88
	Marron	5 mg/kg	88	82	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Xylocaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Noir et blanc		73	79	
	Beige		98	87	85
	Marron 1 Bleu	Xylocaïne 2 %	82	87	84
	Marron 1 Rouge		85	90	
Expériences	Noir et blanc		91	88	
	Beige	Xylocaïne 2 %	90	86	89
	Marron 1 Bleu	Héxaméthonium	103	82	84
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	75	95	
Témoins	Marron 1 Bleu		94	74	
	Marron 1 Rouge		81	78	80
	Gris	Xylocaïne 2 %	78	83	82
	Angora		78	93	
Expériences	Marron 1 Bleu		97	101	
	Marron 1 Rouge	Xylocaïne 2 %	91	99	94
	Gris	Héxaméthonium	94	92	98
	Angora	5 mg/kg	94	100	

GANGLIOPLEGIQUE : PENDIOMID

Xylocaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Noir et blanc		96	95	
	Gris	Xylocaïne 2 %	92	103	97
	Marron 1 Bleu		104	88	95
	Marron 1 Rouge		98	95	
Expériences	Noir et blanc		97	94	
	Gris	Xylocaïne 2 % +	109	96	99
	Marron 1 Bleu	Pendiomid	94	99	96
	Marron 1 Rouge	5 mg/kg	91	97	
Témoins	Beige 1 Bleu		79	85	
	Beige 1 Rouge	Xylocaïne 2 %	90	107	83
	Gris		85	95	93
	Marron		79	88	
Expériences	Beige 1 Bleu	Xylocaïne 2 % +	92	90	
	Beige 1 Rouge	Pendiomid	75	106	87
	Gris	5 mg/kg	82	102	98
	Marron		102	97	

GANGLIOPLEGIQUE : TETRAETHYLAMMONIUM

Xylocaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Noir et blanc		84	102	
	Marron	Xylocaïne 2 %	88	98	91
	Gris		104	91	95
	Angora		90	92	
Expériences	Noir et blanc		97	87	
	Marron	Xylocaïne 2 % +	93	99	95
	Gris	Tétranium	104	105	96
	Angora	5 mg/kg	86	93	
Témoins	Angora		83	94	
	Gris	Xylocaïne 2 %	85	95	87
	Beige 1 Bleu		92	89	92
	Beige 1 Rouge		90	92	
Expériences	Angora		96	91	
	Gris	Xylocaïne 2 % +	92	92	93
	Beige 1 Bleu	Tétranium	90	109	97
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	95	97	

Nous avons donc en résumé les résultats suivants :

1° XYLOCAINE et SPARTEINE :

Témoins — Après Spartéine

82 88 84 86 moyenne 85 — 99 107 112 118 moyenne 109

Augmentation : 28 %

2° XYLOCAINE et PENTHONIUM :

Témoins — Après Penthonium

88 87 90 88 moyenne 88 — 112 90 94 89 moyenne 96

Aucune augmentation appréciable

3° XYLOCAINE et HEXAMETHONIUM :

Témoins — Après Hexaméthonium

85 84 80 82 moyenne 83 — 89 87 94 98 moyenne 92

4° XYLOCAINE et PENDIOMID :

Témoins — Après Pendiomid

97 95 83 93 moyenne 92 — 99 96 87 98 moyenne 95

Augmentation : nulle

5° XYLOCAINE et TETRANIUM :

Témoins — Après Tétranium

91 95 93 87 moyenne 91 — 95 96 93 97 moyenne 92

Augmentation : nulle

Sauf avec la spartéine avec laquelle on note une augmentation du chiffre caractérisant l'anesthésie cornéenne chez le lapin sous l'influence d'une solution de xylocaïne à 2 % ; les autres ganglioplégiques ne potentialisent pas l'effet anesthésique local de surface produit par la xylocaïne.

Ces résultats nous ayant paru douteux, nous avons recommencé une autre série d'expériences avec la xylocaïne à 2 %, nos résultats sont du même ordre que les précédents sont relatés ci-dessous :

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Xylocaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige 2 Bleu		77	74	
	Beige 2 Rouge	Xylocaïne 2 %	83	93	81
	Beige 1 Bleu		80	80	86
	Beige 1 Rouge		85	101	
Expériences	Beige 2 Bleu		92	100	
	Beige 2 Rouge	Xylocaïne 2 %+	102	105	97
	Beige 1 Bleu	Spartéine	108	88	106
	Beige 1 Rouge	5 mg/kg	100	118	
Témoins	Gris		88	90	
	Angora		79	68	81
	Albinos	Xylocaïne 2 %	20	20	57
	Beige		87	102	
Expériences	Gris		102	105	
	Angora	Xylocaïne 2 %+	92	91	97
	Albinos	Spartéine	29	32	64
	Beige	5 mg/kg	94	102	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Xylocaïne 2 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Angora		58	90	
	Gris	Xylocaïne 2 %	78	121	86
	Beige 2 Bleu		80	114	90
	Beige 2 Rouge		86	82	
Expériences	Angora		99	90	
	Gris	Xylocaïne 2 %+	101	111	100
	Beige 2 Bleu	Penthonium	108	103	100
	Beige 2 Rouge	5 mg/kg	87	105	

Les résultats obtenus lors de cette seconde série d'expériences nous ayant semblé corroborrer parfaitement les premiers résultats, nous avons jugé inutile de continuer la série des ganglioplégiques et nous nous en sommes tenus là.

La lignocaïne semble donc se comporter différemment des autres anesthésiques locaux étudiés, son action anesthésique locale sur la cornée du lapin n'est pas renforcée par les ganglioplégiques, sauf pour la spartéine et encore pour cet alcaloïde le renforcement est inférieur à 30 %.

Nous avons voulu enfin faire quelques expériences complémentaires avec la cocaïne dont nous rappelons ci-dessous la préparation et les principales propriétés :

La cocaïne appartient à la série des alcaloïdes dont la composition a été parfaitement établie et la synthèse réalisée. En effet, en traitant la cocaïne par de l'acide chlorhydrique concentré à l'ébullition, on obtient de l'alcool méthylique, de l'acide benzoïque, plus une base lévogyre : l'ecgonine.

Pour cette série d'expérience, c'est le chlorhydrate de cocaïne que nous avons employé, on l'obtient par saturation exacte de la base — c'est-à-dire l'ecgonine — par de l'acide chlorhydrique étendu, puis on évapore la solution dans le vide. Le résidu est lavé avec un mélange d'alcool absolu et d'éther ou de benzine, puis soumis à la cristallisation dans l'eau ; le sel cristallise avec deux molécules d'eau, cet hydrate n'est pas officinal ; desséché à 100°, il perd 9,59 % d'eau et devient anhydre.

On le trouve en cristaux bien formés ou en paillettes brillantes, il est soluble dans la moitié de son poids d'eau à 15°.

La cocaïne agit sur le système nerveux central, d'abord comme excitant puis comme dépresseur, l'action excitante de la cocaïne sur les centres psychiques est celle qui est recherchée par les cocaïnomanes.

Voici les protocoles de nos essais sur la cocaïne :

GANGLIOPLEGIQUE : SPARTEINE

Cocaïne 0,5 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Beige		112	107	
	Noir	Cocaïne 0,5 %	112	99	107
	Marron et blanc		104	110	108
	Gris		106	114	
Expériences	Beige		245	175	
	Noir	Cocaïne 0,5 % +	236	224	220
	Marron	Spartéine	220	223	215
	Gris	5 mg/kg	218	200	

GANGLIOPLEGIQUE : HEXAMETHONIUM

Cocaïne 0,5 %

	Lapins	Produits	Résultats		Moyennes
Témoins	Noir		121	106	
	Beige		118	114	114
	Gris	Cocaïne 0,5 %	129	104	113
	Angora		97	125	
Expériences	Noir		212	201	
	Beige	Cocaïne 0,5 % +	222	217	213
	Gris	Penthonium	217	202	218
	Angora	5 mg/kg	237	217	

GANGLIOPLEGIQUE : PENTHONIUM

Cocaïne 0,5 %

Témoins	Beige 1 Bleu		125	110	
	Beige 1 Rouge	Cocaïne 0,5 %	124	113	118
	Marron		121	107	119
	Gris		129	121	
Expériences	Beige 1 Bleu	Cocaïne 0,5 % +	215	209	
	Beige 1 Rouge	Héxaméthonium	237	203	216
	Marron	5 mg/kg	209	219	218
	Gris		227	220	

Les résultats précédents donnent les renforcements suivants avec la spartéine : 104 % — avec le penthonium : 87 % — avec l'hexaméthonium : 83 %. Ces chiffres étant comparables à ceux obtenus par les professeurs F. et J. Mercier dans leur note préliminaire, nous n'avons pas poussé plus loin nos essais sur la cocaïne, cet anesthésique local nous ayant surtout servi à tester les réactions des animaux.

Nous devons encore signaler que le renforcement de l'activité anesthésique de surface par les ganglioplègiques ne semble pas être influencé par la dose de ganglioplègique utilisé ; en effet, dans leurs expériences sur la cocaïne, les professeurs F. et J. Mercier, utilisant la spartéine à la dose de 10 mg/kg, ont trouvé un renforcement du chiffre caractérisant l'anesthésie de la cornée de 108 % alors qu'avec la même solution de cocaïne à 0,5 % et une dose de spartéine de 5 mg kg, moitié de la première nous avons trouvé un renforcement de 104 %.

DISCUSSION

Si, maintenant, nous examinons les résultats que nous avons obtenus au cours de nos essais, nous pouvons récapituler comme suit le pourcentage de renforcement du nombre des excitations au crin provoqué par chaque ganglioplègique pour les divers anesthésiques locaux étudiés :

	Sparteine	Penthonium		Hexamethonium	Pendiomid	Tetranium
Procaïne	2 %	37	32	23	52	51
Dextrocaïne	0, 5 %	31	26	5	32	40
Detraïne	1 %	63	40	42	45	46
Cinchocaïne	1 %	36	48	37	37	37
—	0,01 %	31	48	48	62	50
—	0, 5 %	54	65	43	50	57
Lignocaïne	2 %	28	0	0	0	0

Tenant compte des résultats précédents, nous pouvons calculer la moyenne, pour chaque ganglioplègique du pourcentage de renforcement vis-à-vis des cinq anesthésiques locaux expérimentés en calculant pour un seul résultat les essais sur la cinchocaïne (moyenne des trois essais).

Nous obtenons les chiffres suivants :

Spartéine : 40 % - Tétraéthylammonium et Pendiomide : 36 % - Pentaméthonium : 30 % - Hexaméthonium : 23 %.

C'est donc la spartéine qui possède le pouvoir renforçateur moyen le plus fort, c'est elle qui a l'action la plus constante puisqu'elle agit sur les cinq anesthésiques locaux, alors que les autres ganglioplègiques n'agissent que sur quatre d'entre eux.

Un fait tout d'abord se dégage de nos résultats, c'est que l'action potentialisatrice des ganglioplègiques n'est pas uniforme pour tous les anesthésiques et qu'elle varie suivant le ganglioplègique et l'anesthésie considérés.

Ces faits sont à rapprocher des résultats de Killian et Schworer (17) qui ont signalé que la morphine administrée en injection préalable ne renforce pas de façon identique l'action des divers anesthésiques locaux.

D'autre part, il est bien évident que les chiffres de pourcentage de renforcement que nous donnons s'appliquent aux nombres d'excitations au crin sans ganglioplégique, et après ganglioplégique. Quand nous disons : la spartéine augmente de 37 % le nombre des excitations au crin caractérisant, suivant la technique de Régnier, l'anesthésie cornéenne d'une solution de procaïne à 2 %, cela ne veut pas dire que la spartéine augmente de 37 % le pouvoir anesthésique local de surface d'une telle solution de procaïne.

Pour avoir la valeur de l'augmentation réelle de l'activité anesthésique sur la cornée il faudrait, d'après Régnier, rechercher quel

est le titre de la solution de procaïne qui, seule, donnerait la même somme d'excitation au crin. Des essais fait dans ce sens, pour la cocaïne, ont montré que pour une somme moyenne de 150 excitations, il faut utiliser une solution de cocaïne de 0,66 % et pour une somme de 200 excitations, une solution de cocaïne à 0,80 %. Par conséquent, dans le cas des expériences de renforcement de la cocaïne à 0,5 % par la spartéine qui, sur les animaux témoins, donnaient un chiffre moyen d'excitation de 107, donnait après spartéine un chiffre de 215, le renforcement de l'effet anesthésique (passage d'une moyenne de 107 à une moyenne voisine de 200) n'était que de 60 %, le chiffre de 200 étant fourni par une solution de cocaïne à 0,80 %.

On voit combien délicate et difficile serait la détermination exacte du renforcement de l'intensité anesthésique de surface des anesthésiques étudiés. Aussi nous sommes-nous contentés d'évaluer ce renforcement par le pourcentage de variation du nombre d'excitations au crin avant et après ganglioplégiques.

D'autre part, si nous comparons les résultats obtenus avec les ganglioplégiques par la technique que nous avons utilisée à ceux donnés par des substances du même groupe par la technique du réveil de l'anesthésie cornéenne, nous constatons que Charonnat et Lechat (4), sur 48 produits différents étudiés par eux quant à leur aptitude à provoquer le réveil de l'anesthésie cornéenne produite par une solution de chlorhydrate de cinchocaïne à 0,5 ‰, n'ont essayé que trois substances à action ganglioplégique : la procaïne, l'iodométhylate de procaïne et la spartéine, les deux premiers seuls étant capables de réveiller l'anesthésie cornéenne, alors que la spartéine était inactive.

Nous avons cependant trouvé que par la technique de l'injection préalable, ce dernier alcaloïde est parmi les ganglioplégiques que nous avons étudiés, celui qui possède le pouvoir renforcateur de l'anesthésie cornéenne le plus marqué. Il est juste de noter que les doses de sulfate de spartéine utilisées d'un part par Charonnat et Lechat, et d'autre part par nous, sont très différentes. Les premiers ont injecté par voie hypodermique 50 mg. de sulfate de spartéine par kilo alors que nous avons utilisé par la même voie des doses beaucoup plus faibles : 10 mg/kg, et le plus souvent : 5 mg/kg.

Il se peut que la dose de spartéine de 50 mg/kg soit une dose trop forte, il y aurait intérêt à rechercher l'influence exercée sur le réveil de l'anesthésie cornéenne par des doses de spartéine égales à celles que nous avons utilisées : 5 et 10 mg/kg.

D'autre part, il faut noter que c'est avec la cinchocaïne que nous avons trouvé le pouvoir renforcateur de la spartéine le plus faible (31-36 et 54 %).

Ces réserves étant faites, nos résultats et ceux de Charonnat et Lechat, s'ils sont confirmés pour les doses semblables de spartéine apportent une nouvelle preuve de la non identité des deux méthodes : renforcement de l'anesthésie cornéenne par injection préalable d'une substance à la fin de l'anesthésie.

CONCLUSIONS GENERALES

Nous avons réalisé des essais chez le lapin, en utilisant la technique de Régnier pour la mesure de l'anesthésie de la cornée, afin de déterminer l'influence exercée par les ganglioplégiques sur l'intensité de l'anesthésie cornéenne produite par un certain nombre d'anesthésiques locaux.

Nos essais ont porté sur les cinq anesthésiques locaux suivants : la procaïne (syncaïne), la dextrocaïne (delcaïne), la lignocaïne (xylocaïne) la cinchocaïne (percaïne) et la détraïne.

Les ganglioplégiques utilisés : spartéine (sulfate), pentaméthonium (penthonium), hexaméthonium (hexanium), tétraéthylammonium (tétranium) et pendiomide, ont été administrés par injection hypodermique 20 minutes avant le test d'anesthésie cornéenne.

Dans ces conditions, nous avons constaté que les ganglioplégiques administrés par la technique de l'injection préalable, renforcent l'activité anesthésique de surface de quatre anesthésiques sur cinq étudiés : procaïne, dextrocaïne, détraïne et cinchocaïne.

Pour la lignocaïne, seule la spartéine augmente son action anesthésique sur la cornée. Les autres ganglioplégiques ne la modifient pas.

Le renforcement de l'anesthésie cornéenne est variable suivant l'anesthésique et le ganglioplégique considérés. Ce renforcement exprimé par le pourcentage d'augmentation du chiffre des excitations au crin déterminé par la technique de Régnier varie dans l'ordre croissant suivant :

Dextrocaïne ..... de 5 à 40 % : pourcentage moyen 27 %
Procaïne ..... de 23 à 52 % : pourcentage moyen 39 %
Detraïne ..... de 40 à 63 % : pourcentage moyen 47 %
Cinchocaïne ..... de 43 à 65 % : pourcentage moyen 54 %

A ces chiffres nous pouvons ajouter le renforcement de l'anesthésie cornéenne de la cocaïne par les mêmes ganglioplégiques déterminé par les professeurs F. et J. Mercier :

Cocaïne ..... de 50 à 108 % : pourcentage moyen 83 %

Si nous calculons la moyenne pour chaque ganglioplégique du pourcentage de renforcement vis-à-vis de tous les anesthésiques locaux expérimentés (y compris la lignocaïne), nous constatons que le ganglioplégique qui possède le pouvoir renforçateur le plus fort est la spartéine 40 % dont l'action est la plus constante puisqu'elle agit sur tous les anesthésiques locaux étudiés. Puis viennent : le tétraéthylammonium et le pendiomide : 36 %, le pentaméthonium : 30 %, et l'hexaméthonium : 23 %, le moins actif des ganglioplégiques essayés.

L'action renforçatrice exercée par l'injection préalable des différents ganglioplégiques sur l'anesthésie de la cornée produite par divers anesthésiques locaux, semble apporter une nouvelle justification expérimentale de l'utilisation clinique de certains ganglioplégiques dans les mélanges pré-anesthésiques employés avant l'anesthésie locale.

BIBLIOGRAPHIE

(1) CHARONNAT R. et LECHAT P. — Ann, Pharm. Franç. 1952. T. 10. Page 575.

(2) CHARONNAT R. et LECHAT P. — Ann. Pharm. Franç. 1954. T. 12. Page 533.

(3) CHARONNAT R. et LECHAT P. — Ann. Pharm. Franç. 1953. T. 11. Pages 490-497.

(4) CHARONNAT R. et LECHAT P. — Thérapie 1953. Tome 8. N° 5. Pages 704-710.

(5) MERCIER F. et ETZNSPERGER P. — C. R. Soc. Biol. 1954. T. 148. Page 1.431.

(6) MERCIER F. et SESTIER M.-R. — C. R. Soc. Biol. 1953. T. 147. Page 443.

(7) MERCIER F., MERCIER J., SESTIE RM.-R. — J. de Physiol 1953. T. 45. Page 186.

(8) MERCIER F., MERCIER J., ETZENSPERGER P., ROUILLON D. — C. R. Soc. Biol. 1954. T. CXLVIII. Page 1.448.

(9) MERCIER F. ,MERCIER J., SESTIER M.-R., ROUILLON D. — Anesthésie Analgésie 1954. T. XI. N° 4. Pages 808-815.

(10) MERCIER F., MERCIER J., RIBOLLET G. — Congrès de Sociétés de Pharmacie de la Méditerranée Latine. Barcelone, 18 mai 1956.

(11) QUEVAUVILLER A. — C. R. Soc. Biol. 1945. T. 139. Pages 638-639.

(12) QUEVAUVILLER A. — Semaine des Hôpitaux : Pathologie et Biologie. N° 1. Janvier 1956.

(13) REGNIER J. — C. R. de Sc. 1923. T. 177. Page 558.

(14) REGNIER J. — Bull. Soc. Pharm. 1923. T. 30. Pages 646 et 580.

(15) SALIS A. — Arch. Internationales Pham. 1939. T. 61. Pages 271-288.

(16) SANNIE C., VINCENT M. — C. R. Soc. Biol. 1948. T. 142. Pages 493-495.

(17) SCHOWRER G. et KILLIAN. — Archives F. Exp. Path. Pharmakol. 1933. T. 173.

(18) WEISS W. — Inaug. Diss. Heidelberg 1935. Page 11.

(19) WEISS W. — Arch. Expt. Path. Pharmak. 1932. T. 167. Pages 177-190.

Dépôt légal n° 290 du 18 Juillet 1956